Aus dem Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main
(Geschf. Dir.: Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen)
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. H.-D. Taubert)

DIE WIRKUNG EINES NIEDRIG DOSIERTEN GESTAGENS BEI FRAUEN ÜBER 35 JAHREN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereiches Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Anna Maria Rita Natus aus Großheubach

Frankfurt am Main, 1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0005

Aus dem Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Geschf. Dir.: Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen)
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. H.-D. Taubert)

DIE WIRKUNG EINES NIEDRIG DOSIERTEN GESTAGENS BEI FRAUEN ÜBER 35 JAHREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereiches Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Anna Maria Rita Natus aus Großheubach
Frankfurt am Main, 1984

Dekan:	Prof. Dr. H. J. Müller
Referent:	Prof. Dr. H.-D. Taubert
Korreferenten:	Prof. Dr. H. Brehm
	Prof. Dr. L. Träger

Tag der mündlichen Prüfung: 24.9.84

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung
2.	Material und Methoden
2.1.	Probandinnen
2.2.	Präparat
2.3.	Durchführung
2.4.	Graphische Darstellung
2.5.	Statistische Auswertung
3.	Ergebnisse
3.1.	Hormonprofile
3.1.1.	Probandin 1
3.1.2.	Probandin 2
3.1.3.	Probandin 3
3.1.4.	Probandin 4
3.1.5.	Probandin 5
3.1.6.	Probandin 6
3.1.7.	Probandin 7
3.1.8.	Probandin 8
3.1.9.	Probandin 9
3.2.	Kontrollzyklen
3.3.	Behandlungszyklen
4.	Diskussion
5.	Zusammenfassung
6.	Literaturverzeichnis
7.	Tabellen

1. Einleitung

Die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva vom Typ der Kombinations- und Sequenzpräparate ist bei Frauen über 35 Jahren mit einem höheren Risiko thrombo-embolischer Komplikationen verbunden als vergleichsweise bei jüngeren Frauen (Mann et al. 1976; Royal College of General Practitioners 1977; Rose 1981; Plunkett 1982). Nachdem jahrelang überwiegend der Östrogenanteil für das Auftreten kardio-vaskulärer Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wurde, wird nun auch der Gestagendosis eine Rolle, besonders in der Genese arterieller Gefäßprozesse, zugeschrieben (Inman et al. 1970; Böttiger et al. 1980; Meade et al. 1980; Clifford 1982; Meade 1982).

In diesem Zusammenhang kommt der Minipille auf Grund der niedrigen Gestagendosis und der Tatsache, daß sie kein Östrogen enthält, eine besondere Bedeutung zu. Sie wurde bereits 1966 durch Martinez-Manautou et al. mit Chlormadinonacetat (0,5 mg) eingeführt. Gegenwärtig sind in der Bundesrepublik Deutschland Präparate mit d-Norgestrel (0,03 mg), Lynestrenol (0,5 mg) und Norethisteron (0,35 mg) erhältlich. Die kontinuierliche Verabreichung kleiner Gestagenmengen ist durch eine gute Allgemeinverträglichkeit im Vergleich zu den klassischen Ovulationshemmern gekennzeichnet. Ihre kontrazeptive Wirkung kommt über periphere Veränderungen (Zervixschleim, Endometrium, Tubenmotilität) und eine nur geringe zentrale Hemmwirkung zustande. Als Nachteile dieser Methode sind die, besonders in den ersten Monaten der Anwendung häufig auftretenden Blutungsstörungen, ein starres Dosierungsschema (der übliche Einnahmezeitpunkt soll nicht mehr als 3 Stunden überschritten werden), sowie die etwas schlechtere kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index = 0,9 für Lynestrenol) anzuführen.

Die Wirkung niedrig dosierter Gestagene auf den Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Ovar war bereits Gegenstand zahl-

reicher früherer Untersuchungen. Anfangs wurden die Bestimmungen im Urin, später mit Einführung neuer Methoden, im Serum durchgeführt. Mit dem Verhalten der Serumkonzentrationen von FSH, LH, Oestradiol-17ß und Progesteron unter Einnahme von 0,5 mg Lynestrenol täglich beschäftigten sich die Arbeiten von Friedrich et al. (1975), Aktories et al. (1976) und Mall-Haefeli et al. (1976). Dabei wurde über teilweise stark erhöhte Östrogenspiegel berichtet (Mall-Haefeli et al. 1976). Da möglicherweise mit einem erhöhten endogenen Östrogenspiegel auch eine Zunahme thrombo-embolischer Ereignisse verbunden ist, interessierte uns das Verhalten der Oestradiolsekretion bei Frauen in der Prämenopause und kurz davor. Für diese Altersgruppe ist bekanntlich das Risiko kardio-vaskulärer Nebenwirkungen durch Zufuhr exogener Östrogene, z.B. in Form der Pille, besonders groß. Wir untersuchten deshalb die Wirkung von 0,5 mg Lynestrenol täglich auf die Gonadotropinsekretion und ovarielle Steroidproduktion bei Frauen im Alter von 36 bis 48 Jahren.

2. Material und Methoden

2.1. Probandinnen

An der Studie nahmen 9 Frauen im Alter von 36 bis 48 Jahren teil. Sie hatten unauffällige Zyklusanamnesen und seit einem Jahr und länger keine hormonalen Kontrazeptiva verwendet. Nähere Angaben über die Probandinnen bezüglich Menarche, Zyklusgeschehen u.a. sind Tabelle I zu entnehmen.

Tabelle I: Probandinnen

Nr.	Alter	Menarche (Jahre)	Zykluslange (Tage)	vorausgegangene Graviditäten
1	36	13	27 - 30	2
2	39	13	28	4
3	40	16	24 - 25	1
4	40	13	28	3
5	41	12	24 - 26	2
6	41	15	28	2
7	41	13	30 - 35	2
8	46	14	26 - 28	4
9	48	18	28	2

2.2. Präparat

Als niedrig dosiertes Gestagen wurde die Minipille Exlutona, die 0,5 mg Lynestrenol enthält, verabreicht. Die Einnahmedauer erstreckte sich von 24 Tagen bis 70 Tage und begann mit dem 1. Tag der Menstruation.

2.3. Durchführung

Während eines Kontrollzyklus und eines sich anschließenden Behandlungszyklus mit 0,5 mg Lynestrenol täglich, wurden jeden 2. bzw. 3. (4.) Tag venöse Blutproben entnommen. Nach Zentrifugation wurden die Seren bei -20°C eingefroren. Die Proben einer jeden Probandin wurden in einem Ansatz als Triplikat bestimmt. Untersucht wurden die Serumkonzentrationen von FSH, LH, Oestradiol-17ß und Progesteron nach der radioimmunologischen Methode (RIA) mit den Kits der CEA-IRE-SORIN Association.

Bei einer Probandin wurde die Behandlung über einen Zeitraum von 70 Tagen durchgeführt und w.o. die Hormonspiegel bestimmt.

2.4. Graphische Darstellung

Im Kontrollzyklus wurde der Tag mit dem höchsten LH-Wert als Tag 0 festgelegt, während im Behandlungszyklus wegen überwiegend fehlender LH-Erhöhungen diese Einteilung nicht beibehalten werden konnte. Hier wurden den Behandlungstagen fortlaufend die entsprechenden Hormonwerte zugeordnet.

Zwischenblutungen in Form von Spottings sind gegenüber den menstruationsähnlichen Blutungen durch schraffierte Kästchen hervorgehoben.

Die Diagramme wurden mit Hilfe eines Tischcomputers "Hewlett-Packard HP9845B" erstellt.

2.5. Statistische Auswertung

Aus den vorliegenden Hormonkonzentrationen wurden die arithmetischen Mittelwerte und deren Standardabweichungen für den Kontroll- und Behandlungszyklus einer jeden Probandin berechnet. Eine Normierung auf eine gemeinsame Zykluslänge wurde nicht durchgeführt. In den Fällen, in denen nach 35 Einnahmetagen von Exlutona noch keine menstruationsähnliche Blutung aufgetreten war, wurde für die Auswertung eine Zykluslänge von 35 Tagen angenommen. Bei der Ermittlung der Gonadotropin-Basissekretion wurde der Tag 0 im Kontrollzyklus nicht berücksichtigt. Zur Feststellung signifikanter Veränderungen wurde der Student t-Test zur Prüfung von Paardifferenzen angewendet. Die vorausgesetzte Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 0,01 (Franke 1969; Sachse 1982).

3. Ergebnisse

3.1. Hormonprofile

Die Abbildungen 1 bis 9 zeigen die Serumkonzentrationsverläufe der einzelnen Probandinnen im Kontroll- und Behandlungszyklus.

3.1.1. Probandin 1 (Abb. 1)

Der 27 Tage dauernde Kontrollzyklus zeigt einen ovulatorischen Verlauf. Die mittzyklischen FSH-/LH-Gipfel erreichen Werte von 3,4 ng/ml bzw. 13,1 ng/ml. Der Progesteronspiegel liegt mit einem Konzentrationsmaximum von 4,8 ng/ml während der Lutealphase gerade über der unteren Normbereichsgrenze. Im Gegensatz dazu überschreitet der 1. Gipfelwert von Oestradiol-17ß mit 371 pg/ml geringfügig den oberen Normalbereich dieses Hormons. Der Höchstwert während der Corpus-luteum-Phase beträgt 211 pg/ml.

Unter 0,5 mg Lynestrenol täglich kommt es zu einem anovulatorischen Hormonprofil. Nach 35 Einnahmetagen war noch keine menstruationsähnliche Blutung aufgetreten. Oestradiol-17ß verläuft biphasisch und zeigt erhöhte Gipfelwerte (442 pg/ml und 484 pg/ml). FSH-/LH-Gipfel sowie ein Progesteronanstieg bleiben aus. Die mittlere Östrogensekretion ist fast doppelt so hoch wie im vorausgegangenen Normalzyklus (s. Tabelle III).

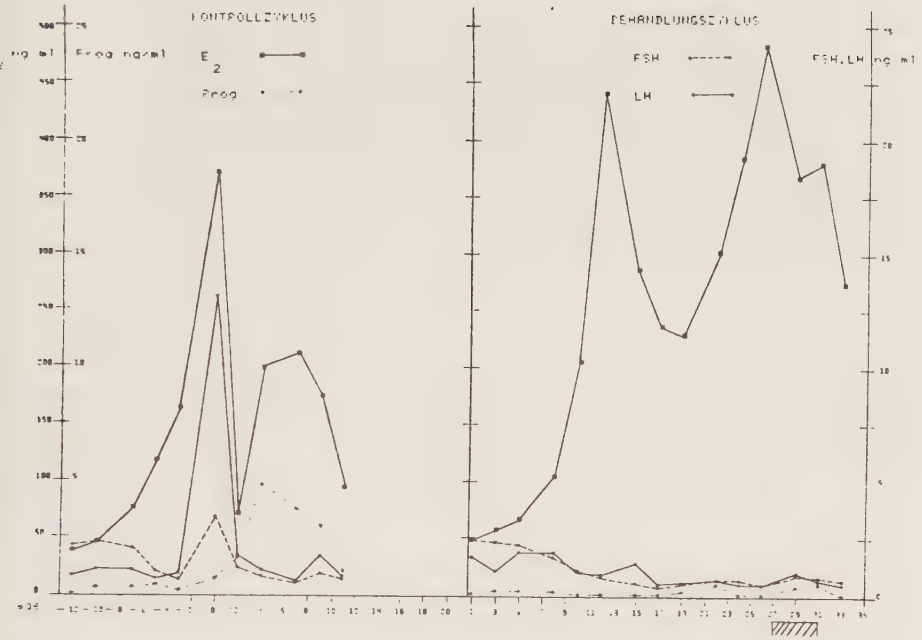


Abb. 1: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 1

3.1.2. Probandin 2 (Abb. 2)

Der ovulatorische Kontrollzyklus hat eine Länge von 27 Tagen. Während das LH-Maximum in Zyklusmitte mit 7,3 ng/ml gut zu erkennen ist, sieht man bei FSH nur einen kleinen Anstieg auf 2,1 ng/ml. Die beiden Gipfelwerte für Oestradiol-17ß liegen bei 328 pg/ml und 133 pg/ml. Progesteron erreicht in der Mitte der Sekretionsphase 10,7 ng/ml.

Das Hormonmuster im 28-tägigen Behandlungszyklus läßt auf die Heranreifung eines Follikels und Ausbildung eines Corpus

luteums schließen. Zum Zeitpunkt des ersten Oestradiol-gipfels (am 17. Tag) kommt es zu einer geringen LH-Erhöhung (2,3 ng/ml). Ein FSH-Anstieg fehlt jedoch. Der Östrogen-spiegel verläuft biphasisch mit Höchstwerten von 168 pg/ml und 158 pg/ml. Das Gelbkörperhormon erreicht mit 5,3 ng/ml nur die Hälfte des entsprechenden Maximalwertes vom Kontroll-zyklus, liegt aber noch innerhalb der normalen Schwankungs-breite.

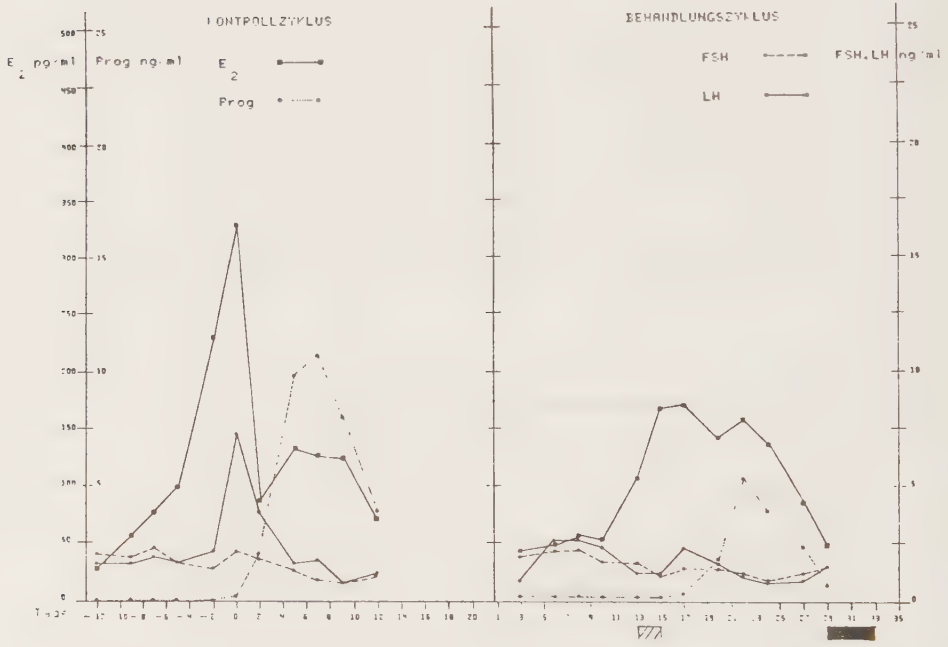


Abb. 2: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 2

3.1.3. Probandin 3 (Abb. 3)

Hier liegt ein ovulatorischer Kontrollzyklus mit verkürzter Follikelphase und einer Gesamtdauer von 23 Tagen vor. Bereits am 7. Zyklustag werden die Gipfelwerte von FSH und LH mit 4,6 ng/ml und 9,2 ng/ml erreicht. Die Östrogenkonzentrationen sind am Tag -2 und 0 mit 411 pg/ml und 484 pg/ml erhöht und zeigen einen zackenartigen Verlauf in der Lutealphase. Progesteron steigt in der 2. Zyklushälfte auf 13,2 ng/ml an.

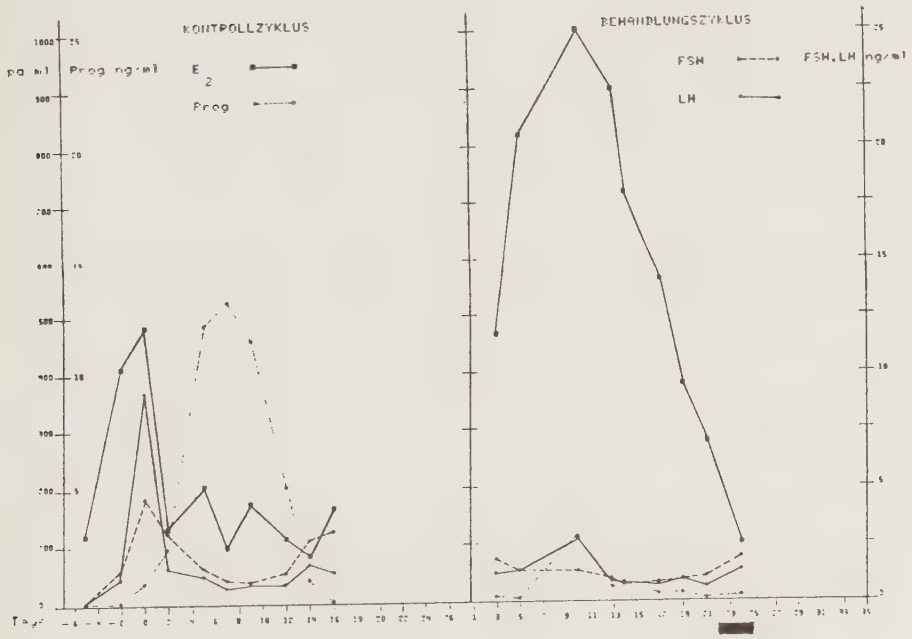


Abb. 3: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 3

Es folgt der Behandlungszyklus, der nur 21 Tage umfaßt und charakterisiert ist durch sehr hohe Östrogenwerte (am 10. Tag 1000 pg/ml). Zu diesem Zeitpunkt kommt es auch zum Ansteigen von LH (2,7 ng/ml) und Progesteron (2,8 ng/ml). FSH zeigt keine Änderung seiner Serumkonzentration. Der Verlauf ist anovulatorisch. Die mittlere Oestradiolsekretion beträgt das Dreifache vom Normalzyklus (s. Tabelle III).

3.1.4. Probandin 4 (Abb. 4)

In diesem Fall wurden die hormonellen Parameter erst ab 10. Tag des Kontrollzyklus bestimmt. Dieser dauert 33 Tage und weist eine verlängerte Follikelphase mit FSH-/LH-Maxima am 20. Zyklustag (3,1 ng/ml und 8,3 ng/ml) auf. Im Rahmen des biphasischen Östrogenspiegels kommt es zu Höchstwerten von 346 pg/ml und 93 pg/ml. Das Progesteron erreicht während der Corpus-luteum-Phase ein Konzentrationsmaximum von 12,4 ng/ml.

Der folgende Zyklus unter Exlutona verläuft anovulatorisch und hat eine Länge von 27 Tagen. Typische FSH-/LH-Gipfel fehlen. Der Serumspiegel vom Oestradiol-17ß steigt langsam treppenförmig bis 307 pg/ml an und fällt danach ab. Eine Progesteronerhöhung im 2. Teil des Zyklus bleibt aus. Auffallend ist der plateauförmige Verlauf der FSH-Kurve mit einem mittleren Serumspiegel von $4 \pm 1,2$ ng/ml während der ersten 10 Behandlungstage. Der Maximalwert beträgt am 5. Tag 5,1 ng/ml und liegt damit über dem Normbereich. Der FSH-Serumverlauf verhält sich spiegelbildlich zur Östrogenkurve. Nach dem 1. Einnahmedrittel der Minipille kommt es zum oben beschriebenen Anstieg von Oestradiol, während das FSH bis zum Ende des Zyklus langsam abfällt.

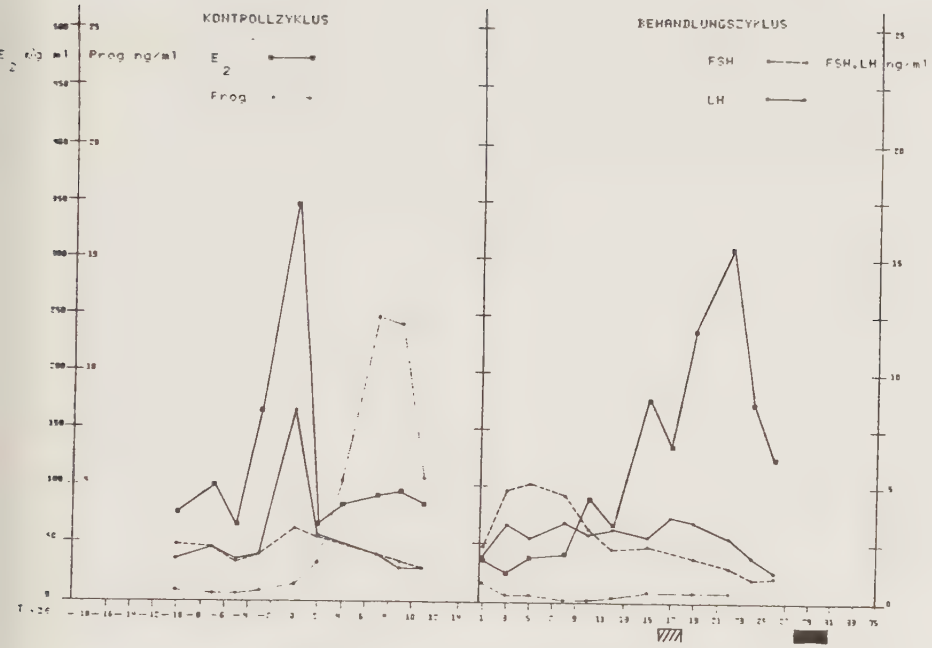


Abb. 4: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 4

3.1.5. Probandin 5 (Abb. 5)

Die Proliferationsphase des 24-tägigen Kontrollzyklus ist verkürzt. Am 9. Zyklustag kommt es zu den FSH-/LH-Erhöhungen (4,8 ng/ml und 16,6 ng/ml). Der Oestradiolspiegel ist im ganzen Verlauf erniedrigt, wobei das periovulatorische Maximum mit 83 pg/ml unterhalb des Normalbereichs liegt. Progesteron erreicht 10,7 ng/ml in der 2. Zyklushälfte. Insgesamt ist der Zyklus als ovulatorisch einzustufen.

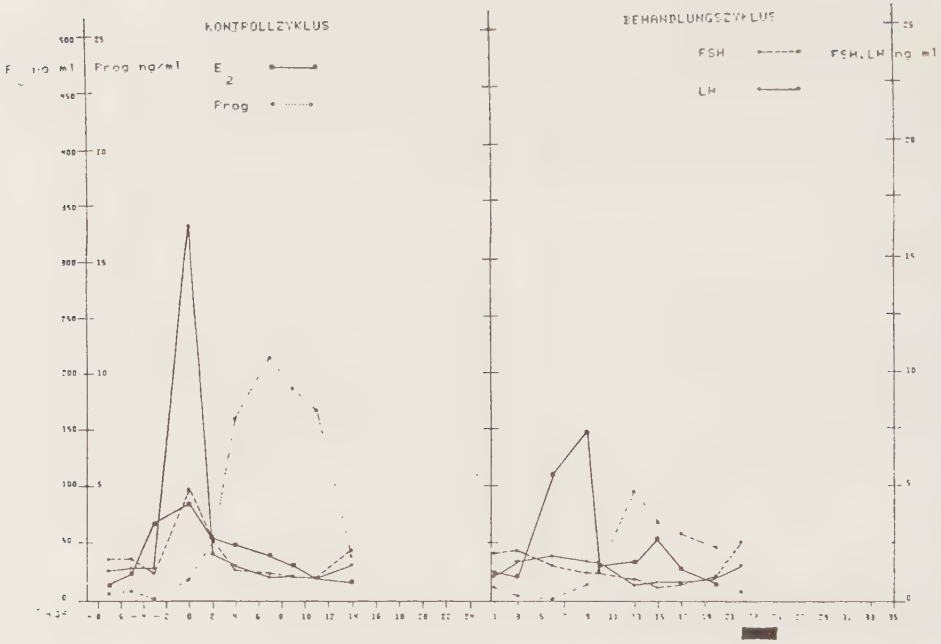


Abb. 5: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 5

Auch während der Einnahme der Minipille läßt sich eine gewisse Follikelreifung erkennen, und es erfolgte möglicherweise die Bildung eines Gelbkörpers. Der Zyklus ist mit 21 Tagen sehr kurz. Gonadotropingipfel sind an typischer Stelle nicht zu erkennen. Die Östrogenkurve zeigt zwei Gipfel, wobei der erste 147 pg/ml erreicht. Der Östrogenmittelwert dieses Zyklus liegt nur geringfügig höher als während der Kontrolle (s. Tabelle III). In der Lutealphase steigt das Progesteron bis 4,7 ng/ml an und liegt damit um etwa die Hälfte niedriger als im vorausgegangenen Kontrollzyklus.

3.1.6. Probandin 6 (Abb. 6)

Der Kontrollzyklus dauert 29 Tage und ist ovulatorisch. Am 14. Zyklustag kommt es zu geringfügigen FSH-/LH-Erhöhungen (2,6 ng/ml und 3,1 ng/ml). Oestradiol-17ß verläuft biphasisch mit fast identischen Gipfelwerten (229 pg/ml und 227 pg/ml). Progesteron erreicht in der Sekretionsphase 17,4 ng/ml.

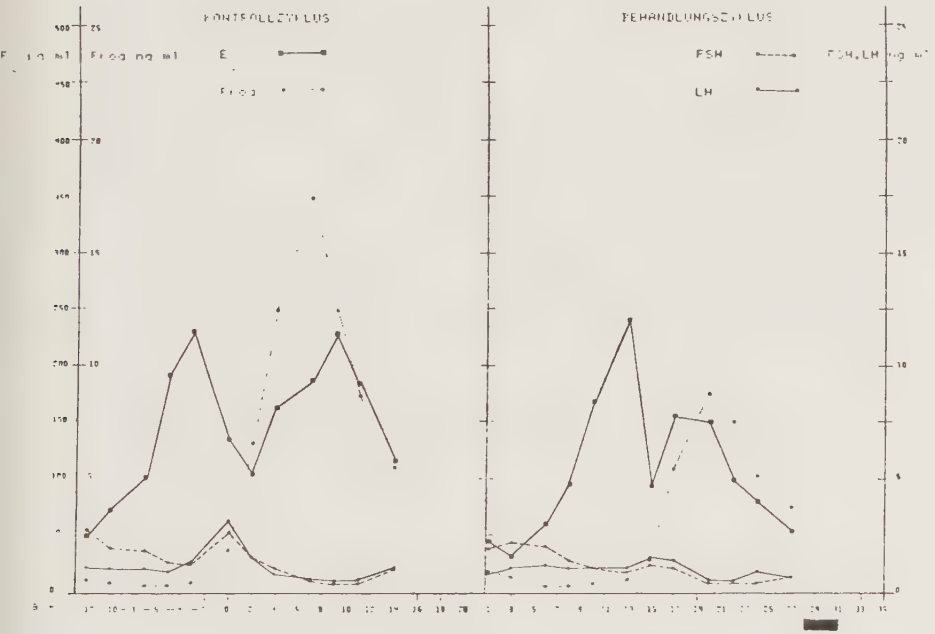


Abb. 6: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 6

Das Hormonprofil des 27-tägigen Behandlungszyklus gleicht bis auf das Fehlen der mittzyklischen Gonadotropin-Gipfel und

einem nur halb so hohen Progesteronanstieg (8,8 ng/ml) in der Lutealphase dem Kontrollzyklus. Am 15. Einnahmetag von Exlutona ist ein FSH-/LH-Anstieg (1,2 ng/ml und 1,5 ng/ml) angedeutet.

3.1.7. Probandin 7 (Abb. 7)

Bei diesem 34 Tage langen Kontrollzyklus ist der charakteristische LH-Gipfel in Zyklusmitte nicht vorhanden. Es ist jedoch auf Grund des Gesamthormonprofils wahrscheinlich, daß zwischen dem 18. und 21. Tag der typische LH-Anstieg erfolgte und nicht erfaßt wurde, da für diese Zeitspanne keine Hormonbestimmung durchgeführt werden konnte. In der graphischen Darstellung wurde der 19. Zyklustag als Tag 0 festgelegt. Die Östrogenkurve läßt mehrere Gipfel erkennen, wovon der präovulatorische mit 554 pg/ml über der normalen Schwankungsbreite liegt. Progesteron zeigt einen normalen Verlauf und erreicht in der Sekretionsphase 13,6 ng/ml. LH steigt während der Follikelphase am Tag -8 bis 7,0 ng/ml an und fällt danach zur Zyklusmitte hin ab. Das Gesamtbild ist ovulatorisch.

Unter Exlutona verläuft der Zyklus mit einer Gesamtlänge von mehr als 35 Tagen anovulatorisch. Die Progesteronwerte liegen vom 9. bis 26. Einnahmetag an der unteren Bestimmungsgrenze von 0,05 ng/ml. Am 32. Tag ist ein minimaler Anstieg auf 0,8 ng/ml festzustellen. Der Oestradiolspiegel läßt 2 Höchstwerte erkennen (265 pg/ml und 288 pg/ml). Am 26. Tag ist ein FSH-Gipfel angedeutet (3,4 ng/ml). LH zeigt dagegen keine Änderung seiner Serumkonzentration. Die mittlere Östrogensekretion ist gegenüber dem Kontrollzyklus um fast die Hälfte erniedrigt (s. Tabelle III).

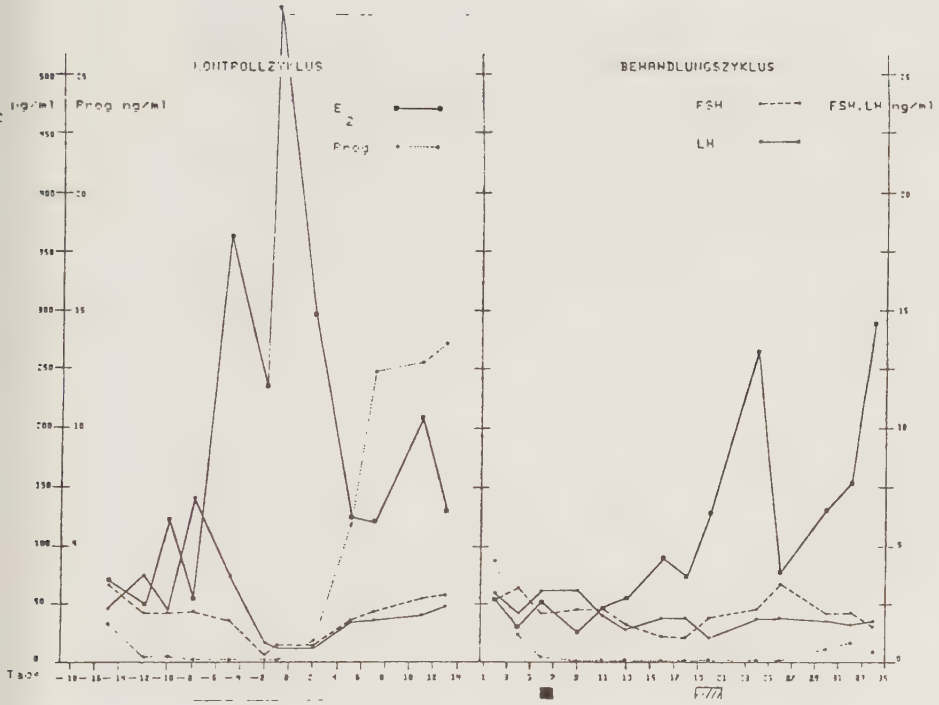


Abb. 7: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 7

3.1.8. Probandin 8 (Abb. 8)

Der 21-tägige Kontrollzyklus weist sowohl eine verkürzte Follikel- als auch Lutealphase auf. Ein charakteristischer Gonadotropin-Gipfel ist nicht feststellbar. Nach anfangs normalem Verlauf des Östrogenspiegels mit allerdings erhöhtem präovulatorischem Gipfel (418 pg/ml), kommt es in der Sekretionsphase zu keinem nennenswerten Anstieg. Progesteron hat am 14. Zyklustag seinen höchsten Wert (9,8 ng/ml). Der Zyklus ist als ovulatorisch anzusehen.

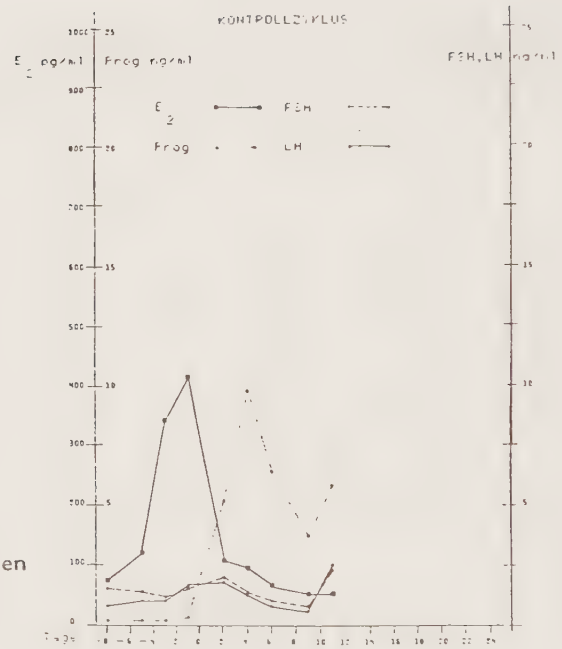
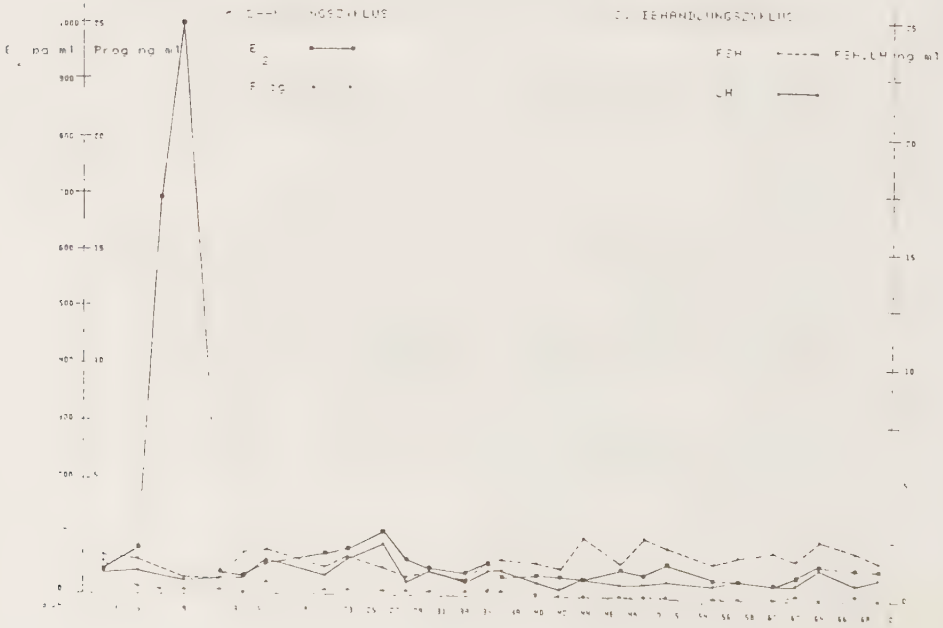


Abb. 8:

Kontroll- und Behandlungszyklen von Probandin 8



Unter Exlutona war die Probandin nach 70 Tagen noch immer amenorrhoisch. Nach dem 5. Einnahmetag zeigt die Oestradiolkurve einen steilen Anstieg, der am Tag 9 einen Gipfelwert von 997 pg/ml erreicht. Im weiteren Verlauf bleibt der Östrogenspiegel bis auf eine kleine Erhöhung am 26. Tag (108 pg/ml) niedrig. Die Progesteronsekretion bleibt 70 Tage lang supprimiert. Während die mittlere Oestradiolsekretion die ersten 35 Behandlungstage keinen großen Unterschied gegenüber dem Normalzyklus erkennen läßt, liegt sie vom 36. bis 70. Einnahmetag signifikant niedriger.

3.1.9. Probandin 9 (Abb. 9)

Es liegt ein 43 Tage dauernder anovulatorischer Kontrollzyklus vor. Während der 2. Zyklushälfte steigen die FSH- und LH-Serumspiegel kontinuierlich an und erreichen am 35. Tag Maximalwerte von 13,3 ng/ml und 9,9 ng/ml. Auch am 42. Tag liegen noch recht hohe Gonadotropinspiegel vor. Oestradiol-17ß zeigt ein zu den gonadotropen Hormonen gegenläufiges Verhalten. Der am 7. Zyklustag gemessene Östrogenwert von 367 pg/ml fällt bis zum 11. Zyklustag auf 79 pg/ml ab und erreicht am 35. Tag seinen Tiefpunkt (26 pg/ml). Die Progesteronsekretion bleibt auch in der 2. Zyklushälfte auf einem niedrigen Niveau unter 0,5 ng/ml.

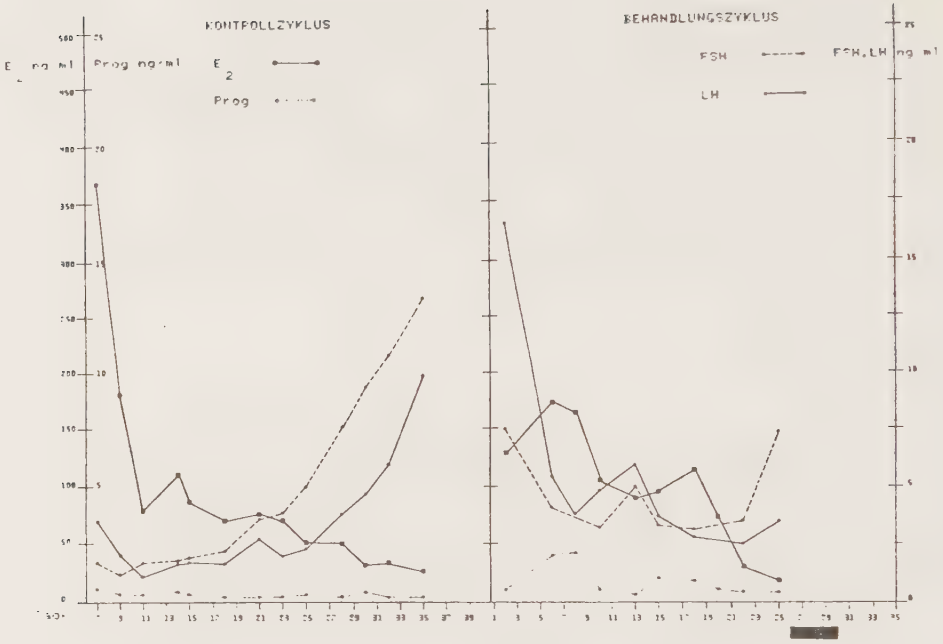


Abb. 9: Kontroll- und Behandlungszyklus von Probandin 9

Unter Einnahme von 0,5 mg Lynestrenol täglich dauert der Zyklus 25 Tage. Das Hormonprofil ist wieder anovulatorisch. Zu Beginn des Behandlungszyklus fällt der LH-Serumspiegel von 16,6 ng/ml am 2. Tag auf 3,8 ng/ml am 8. Tag ab und bleibt in etwa auf dem Niveau. Die FSH-Serumkonzentration schwankt zwischen 7,5 ng/ml am 2. Tag, 3,1 ng/ml am 18. Tag und 7,4 ng/ml am 25. Tag. Oestradiol-17ß zeigt einen biphasischen Verlauf, wobei der erste Gipfelwert 173 pg/ml und der zweite 114 pg/ml beträgt. Der Progesteronspiegel läßt Fluktuationen mit Anstiegen bis 2,1 ng/ml am 8. Tag und 1,0 am 15. Einnahmetag der Minipille erkennen.

Tabelle II: Gonadotropin-Basissekretion

Proband-in	FSH (ng/ml)		LH (ng/ml)	
	Kontrollz.	Behandlungsz.	Kontrollz.	Behandlungsz.
1	1,2±0,7	1,1±0,7	1,1±0,4	1,0±0,5
2	1,5±0,5	1,5±0,4	1,8±0,8	1,6±0,7
3	1,7±1,1	1,1±0,4	1,0±0,5	1,1±0,7
4	2,0±0,4	2,7±1,5	1,9±0,5	2,8±0,7
5	1,6±0,6	1,3±0,5	1,3±0,3	1,2±0,5
6	1,2±0,7	1,1±0,6	0,9±0,3	1,0±0,3
7	1,9±0,9	2,1±0,7	2,4±1,8	2,0±0,6
8	1,5±0,5	1,2±0,4	1,3±0,6	1,0±0,5
Mittelwert ± SD	1,6±0,3	1,5±0,6 N.S.	1,5±0,5	1,5±0,6 N.S.

Bei der Berechnung der Mittelwerte von FSH und LH wurden im Kontrollzyklus die Maxima am Tag 0 nicht berücksichtigt. Davon ausgenommen sind die Zyklen von Probandin 7 und Probandin 8, da in diesen beiden Fällen keine typische Gipfel in Zyklusmitte vorlagen.

Tabelle III: Die mittleren Serumkonzentrationen und ihre Standardabweichung von Oestradiol-17ß und Progesteron während der Kontroll- und Behandlungszyklen.

Proband-in	Oestradiol-17ß (pg/ml)		Progesteron (ng/ml)	
	Kontrollz.	Behandlungsz.	Kontrollz.	Behandlungsz.
1	141± 97	258±141	1,5±1,6	0,2±0,1
2	124± 86	106± 51	3,1±4,3	1,3±1,8
3	199±137	640±259	4,7±5,5	0,6±0,9
4	116± 86	120± 89	3,9±4,8	0,3±0,2
5	39± 23	51± 46	4,3±4,3	1,7±1,6
6	146± 59	106± 61	5,5±6,0	2,9±3,1
7	194±149	105± 82	4,0±5,6	0,6±1,2
8	148±135	170±293	3,5±3,5	0,3±0,3
Mittel-wert ± SD	138± 50	186±170 N.S.	3,8±1,2	1,0±0,9 p< 0,001

3.2. Kontrollzyklen

Die Hormonprofile zeigten bei 8 von 9 Frauen einen ovulatorischen Verlauf. Als Kriterium für eine stattgefundene Ovulation wurden ein FSH-/LH-Gipfel in Zyklusmitte, bzw. Andeutung eines solchen, gefolgt von einem Progesteronanstieg in der 2. Zyklushälfte sowie ein biphasischer Oestradiolspiegel zugrunde gelegt.

In einem Fall, bei einer 48-jährigen, war der Kontrollzyklus anovulatorisch und zeigte recht hohe Gonadotropinspiegel. Die Ergebnisse dieser Probandin wurden deshalb nicht in die Auswertung einbezogen.

Die Zykluslängen der 8 Frauen variierten zwischen 21 und 34 Tagen (mittlere Dauer 27 Tage). In 3 Fällen lag eine Polymenorrhoe vor. Dabei kam es zweimal zu einer verkürzten Follikelphase (Probandin 3 und Probandin 5) und einmal zu einer Verkürzung sowohl der ersten als auch der zweiten Zyklushälfte (Probandin 8). Zwei Kontrollzyklen waren oligomenorrhoisch mit verlängerter Follikelphase (Probandin 4 und Probandin 7). Bei den restlichen lag eine normale Zyklusdauer und -qualität vor.

FSH: Die mittlere Basissekretion für das Gesamtkollektiv beträgt $1,6 \pm 0,3$ ng/ml mit einer geringfügig höheren Sekretion in der Follikelphase im Vergleich zur Lutealphase. In Zyklusmitte erreichen die Gipfelwerte durchschnittlich $3,4 \pm 1,1$ ng/ml. Bei Probandin 7 und Probandin 8 waren zu diesem Zeitpunkt keine Anstiege der Serumkonzentrationen feststellbar. Dies ist dadurch zu erklären, daß die Blutentnahmen nicht täglich erfolgten und deshalb das nur kurze Zeit meßbare FSH-Maximum nicht immer erfaßt werden konnte. Das gleiche trifft für LH zu.

LH: Auch bei diesem gonadotropen Hormon liegt die mittlere Serumkonzentration in der Follikelphase etwas höher als in der Lutealphase. Die Basissekretion beträgt unter Ausklammerung der Werte am Tag 0 1,5±0,5 ng/ml mit einer Schwankungsbreite für die einzelnen Probandinnen von 0,9±0,3 ng/ml bis 2,4±1,8 ng/ml. Die durchschnittliche mittzyklische Gipfelsekretion liegt bei 9,6±4,7 ng/ml.

Oestradiol-17ß: Der Konzentrationsverlauf ist überwiegend biphasisch, wobei der erste Gipfel höhere Werte erreicht als der zweite. In 4 Fällen liegen die präovulatorischen Gipfel über dem normalen Schwankungsbereich, der mit 160 - 350 pg/ml angegeben wird. Bei einer Probandin sind die Östrogenwerte im ganzen Verlauf bei sonst ovulatorischem Zyklusprofil erniedrigt. Der arithmetische Mittelwert des Oestradiolspiegels der einzelnen Probandinnen reicht von 39±23 pg/ml bis 199±137 pg/ml. Daraus errechnet sich eine mittlere Konzentration von $\bar{x}$=138±50 pg/ml für alle Kontrollzyklen.

Progesteron: Dieses Steroidhormon beginnt unmittelbar vor dem Ovulationszeitpunkt zu einem breiten Gipfel in der Lutealphase anzusteigen. Die Maximalwerte in der Sekretionsphase reichen von 4,8 ng/ml bis 17,4 ng/ml (MW=11,5±3,6 ng/ml). Sie liegen alle im Normalbereich.

3.3. Behandlungszyklen

Trotz der Einnahme von 0,5 mg Lynestrenol täglich kam es in 3 Fällen zur Ovulation, während der Eisprung bei den anderen ausfiel. Die Zykluslängen schwankten zwischen 21 und mehr als 70 Tagen.

FSH: Die mittlere Basissekretion ist unter der Minipille mit 1,5±0,6 ng/ml gegenüber 1,6±0,3 ng/ml in den Kontrollzyklen unverändert. Allerdings werden die typischen mittzyklischen Anstiege vermißt. Bei Probandin 4 ist die mittlere FSH-Sekretion während der Einnahme von Exlutona mit 2,7±1,5 ng/ml höher als im Kontrollzyklus (2,0±0,4 ng/ml), in einem anderen Fall (Probandin 3) niedriger (1,1±0,4 ng/ml gegenüber 1,7±1,1 ng/ml).

LH: Auch die mittlere Serumkonzentration dieses Hormons ist im Vergleich zu den Kontrollzyklen unverändert (s. Tabelle II). Auch hier sind die für die Zyklusmitte charakteristischen Gipfel nicht vorhanden. Bei Probandin 4 ist auch die mittlere LH-Konzentration höher als im Kontrollzyklus (2,8±0,7 ng/ml gegenüber 1,9±0,5 ng/ml).

Oestradiol-17ß: Es zeigt bei den einzelnen Probandinnen ein ganz unterschiedliches Verhalten. Während der ovulatorischen Behandlungszyklen (Probandin 2, 5 und 6) ist der Kurvenverlauf biphasisch mit ähnlichen Östrogenkonzentrationen wie in den entsprechenden Kontrollzyklen. Bei zwei anovulatorischen Verläufen kommt es kurzfristig zu sehr hohen Östrogenwerten (~1000 pg/ml). Die mittlere Oestradiolkonzentration ist bei Probandin 3 dreimal so hoch wie im Kontrollzyklus, bei Probandin 8 nur wenig erhöht. In einem Fall liegt ein biphasischer Oestradiolspiegel mit erhöhten Gipfelwerten bei sonst anovulatorischem Hormonprofil vor. Bei dieser Probandin ist der

Östrogenmittelwert unter der Minipille doppelt so hoch wie im vorausgegangenen Normalzyklus. Eine um etwa die Hälfte reduzierte mittlere Östrogensekretion wurde einmal beobachtet. Die mittleren Oestradiolspiegel der einzelnen Probandinnen lassen eine noch größere Schwankungsbreite erkennen als in den Kontrollzyklen. Sie reichen von 51±46 pg/ml bis 640±259 pg/ml. Die mittlere Östrogenkonzentration für das Gesamtkollektiv ist in den Behandlungszyklen erhöht, aber nicht signifikant (s. Tabelle III).

Progesteron: Die mittleren Serumkonzentrationen dieses Hormons sind während der anovulatorischen Behandlungszyklen signifikant erniedrigt (s. Tabelle III). Bei den ovulatorischen Einnahmezyklen liegen die Progesteron-Maximalwerte in der Lutealphase etwa um die Hälfte niedriger als in den vorausgegangenen Kontrollzyklen. Der arithmetische Mittelwert im Kontrollzyklus beträgt 3,8±1,2 ng/ml, im Behandlungszyklus 1,0±0,9 ng/ml.

Zyklusverhalten: Die Zykluslänge war bei der Hälfte der Probandinnen gegenüber dem Kontrollzyklus konstant. Hierbei wurde eine Abweichung bis zu 3 Tagen toleriert. In 3 Fällen dauerte der Zyklus länger als 35 Tage. Eine Probandin davon, deren Hormonwerte über 70 Tage lang bestimmt wurden, war zu diesem Zeitpunkt noch amenorrhoisch. Bei einer Frau war der Behandlungszyklus 6 Tage kürzer als der vorausgegangene Kontrollzyklus.

Tabelle IV: Zykluslängen von Kontroll- und Behandlungszyklen

Lfd. Nr.	Kontroll-zyklus (Tage)	Behandlungs-zyklus (Tage)
1	27	> 35
2	27	28
3	23	21
4	33	27
5	24	21
6	29	27
7	34	> 35
8	21	> 35

In 50% traten im Behandlungszyklus leichte Schmierblutungen in Form von Spotting auf. Teilweise sind sie durch den Oestradiol-abfall im Hormonverlauf erklärbar. An Hand von Tabelle V wird versucht, eine Beziehung zwischen zeitlichem Auftreten der Blutungen und dem Oestradiolkonzentrationsverlauf herzustellen.

Tabelle V: Blutungsstörungen

Lfd. Nr.	Zeitpunkt der Blutungsstörung (Zyklustag)	Hormonverlauf
1	Spotting 27.-31.	parallel zum Oestradiolabfall
2	Spotting 13.-15.	während des Oestradiol-anstiegs zum 1. Gipfelwert
3	keine	
4	Spotting 16.-18.	evtl. durch kurzfristigen Oestradiolabfall
5	keine	
6	keine	
7	Blutung 6.-7. Spotting 19.-21.	nach Hormonspiegel eigentliche Abbruchblutung während Oestradiolanstieg
8	keine	

Allgemeinverträglichkeit: Die Minipille wurde von allen Probandinnen gut vertragen. In 3 Fällen wurde über Mastodynie geklagt (Probandin 1, 3 und 8). Es besteht dabei eine enge zeitliche Beziehung zu den sehr hohen Gipfelwerten von Oestradiol bei diesen Frauen. Über sonstige Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

4. Diskussion

Der Übergang von der Generationsphase zur Menopause wird von einer Umstellung in der endokrinen Regulation begleitet. Hormonanalytische Untersuchungen bei Frauen verschiedener Altersgruppen zeigten, daß die Menopause durch einen über mehrere Jahre ansteigenden Gonadotropinspiegel, vorwiegend des FSH charakterisiert ist (Reyes et al. 1977; Metcalf et al. 1981). Im Mittelpunkt des Geschehens stehen die Involutionsvorgänge der Ovarien mit einem Nachlassen der Funktionsfähigkeit und daraus resultierend einer Abnahme der Oestradiol- und Progesteronsekretion. In diesem Zusammenhang interessierte uns das Verhalten der Gonadotropine und Ovarialsteroide unter der Einnahme eines niedrig dosierten Gestagens bei Frauen, die sich in dieser Übergangsphase befinden.

Unser besonderes Interesse galt der endogenen Oestradiolsekretion. Die bisherigen Untersuchungen mit jüngeren Frauen als Probandinnen hatten gezeigt, daß die Östrogen-Serumspiegel während der Einnahme von 0,5 mg Lynestrenol täglich dem ovulatorischen Zyklus vergleichbar, aber auch erniedrigt oder erhöht sein können (Friedrich et al. 1975; Aktories et al. 1976; Mall-Haefeli et al. 1976). Über eine unveränderte Östrogenausscheidung im Urin berichteten Schmidt-Elmendorff et al. 1969 und Wiese 1974. Vergleichbare Ergebnisse liegen über andere niedrig dosierte Gestagene, wie Chlormadinonacetat (0,5 mg), Norethisteron (0,35 mg und 0,50 mg) sowie von Norgestrel (0,075 mg) vor (Larsson-Cohn et al. 1970; Collins et al. 1974; Moghissi et al. 1971). In unserer Studie zeigten 3 von 8 Probandinnen erhöhte Östrogenwerte im Vergleich zum jeweiligen Kontrollzyklus. In einem Fall war die mittlere Östrogensekretion doppelt, in einem anderen Fall dreimal so hoch. Es ließ sich jedoch keine signifikante Änderung für das Gesamtkollektiv ermitteln.

Die Gonadotropin-Basissekretion blieb unter Exlutona unverändert. Im Gegensatz dazu waren die mittzyklischen FSH- und LH-Gipfel nicht vorhanden oder nur angedeutet. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Friedrich et al. (1975) und Friedrich (1977). Demgegenüber stellten Aktories et al. (1976) eine signifikante Erniedrigung der LH-Sekretion bei gleichbleibenden FSH-Spiegeln fest. In einer älteren Arbeit berichteten Schmidt-Elmendorff et al. (1969) über unveränderte Gonadotropinspiegel und nur geringgradig reduzierte mittzyklische Gipfel unter 0,5 mg Lynestrenol täglich. Zusammenfassend ist eine individuell unterschiedliche Beeinträchtigung der zentralen Zyklusfunktion durch niedrig dosierte Gestagene anzunehmen. Das Ausbleiben der LH-Gipfel trotz ausreichender Oestradiolsekretion in der Follikelphase führten Friedrich et al. (1975) auf eine Blockade von Oestradiol-Rezeptoren auf zentraler Ebene zurück. An Hand von LH-RH-Stimulationstests konnte Krög (1978) nachweisen, daß niedrig dosierte Gestagene primär am Hypothalamus angreifen.

Die Progesteronsekretion war in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (Friedrich et al. 1975; Aktories et al. 1976; Mall-Haefeli et al. 1976) signifikant erniedrigt. Während bei anovulatorischen Zyklen eine weitgehende Suppression zu beobachten war, lagen die Progesteronspiegel in ovulatorischen Zyklen im unteren Normbereich. Für die herabgesetzte Progesteronsekretion in der Lutealphase werden sowohl direkte als auch indirekte Angriffspunkte der Minipille verantwortlich gemacht. Einmal wird den niedrig-dosierten Gestagenen ein leichter inhibitorischer Effekt auf die Progesteron-Biosynthese des Ovars zugeschrieben, zum anderen scheint die veränderte mittzyklische Gonadotropinsekretion die Corpus luteum-Entstehung zu beeinflussen und damit sekundär die Höhe der Progesteronsekretion (Friedrich 1977; Mall-Haefeli et al. 1976).

Im Zusammenhang mit dem teilweise hohen endogenen Östrogenspiegel kommt die Frage auf, ob diesem im Hinblick auf

kardio-vaskuläre Nebenwirkungen die gleiche Bedeutung zukommt wie der Zufuhr exogener synthetischer Östrogene. Während es sich jedoch bei der Einnahme von Ovulationshemmern um eine kontinuierlich gleichbleibende Östrogeneinwirkung handelt, kommt es bei Verabreichung der Minipille zu einer Zyklizität im Serumkonzentrationsverhalten mit nur kurzzeitig hohen Oestradiolspiegeln. Bei der klinischen Langzeitanwendung niedrig dosierter Gestagene wurde bisher kein Anstieg thromboembolischer Ereignisse festgestellt (Eckstein et al. 1972; Meng 1972; Ravn 1972; Foley et al. 1973; Graham et al. 1982). Auch wurden die, unter östrogenhaltigen Kontrazeptiva nachgewiesenen Veränderungen im Blutgerinnungssystem in Richtung "Hyperkoagulabilität" bei der Verabreichung der Minipille nicht beobachtet (Ludwig 1970; Poller et al. 1969; Nilsson et al. 1970). Erwähnenswert scheint ferner, daß während einer Gravidität der Oestradiolserumspiegel wesentlich höher liegt als gelegentlich kurzzeitig unter Minipilleeinnahme beobachtet wird (Diczfalusy et al. 1961; Schander et al. 1970). Trotzdem kommt es zu keiner nennenswerten Erhöhung thrombo-embolischer Ereignisse. Diese treten vielmehr erst post partum, nachdem die Sexualhormonspiegel in die Nähe des Normbereichs zurückgekehrt sind, auf. Ferner gibt es keine Hinweise dafür, daß die Therapie mit konjugierten Östrogenen in der Postmenopause mit einem Anstieg kardio-vaskulärer Nebenwirkungen einhergeht (Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1974; Rosenberg et al. 1976; Hammond et al. 1982).

Ein größeres Problem dürften bei Frauen in der Prämenopause und kurz davor die gehäuft auftretenden Zwischenblutungen darstellen. Ähnliche Symptome können auch von einem Zervix- oder Korpuskarzinom ausgehen, beides Genitaltumoren, die in diesem Altersabschnitt in Zunahme begriffen sind. Im Falle gleichzeitiger Kontrazeption mit einer Minipille besteht dann die Gefahr, diese Blutungsstörungen nicht ernst zu nehmen und eine Abklärung zu unterlassen.

Zusammenfassend läßt sich aus dem teilweise beobachteten hohen Oestradiolspiegel keine Zunahme einer Thromboembolieneigung ableiten und damit auch keine Einschränkung in der Anwendung der Minipille für die Altersgruppe der über 35-jährigen Frauen. Jedoch dürfte die Handhabung der Blutungsstörungen, die gehäuft auftreten und diese Variante der hormonalen Kontrazeption belasten, nicht ganz unproblematisch sein.

5. Zusammenfassung

Bei 9 Frauen im Alter zwischen 36 und 48 Jahren wurde die Wirkung von 0,5 mg Lynestrenol täglich auf die Gonadotropinsekretion und Ovarialfunktion untersucht. Die durchschnittliche FSH- und LH-Basissekretion zeigte dabei keinen Unterschied im Vergleich zu den vorausgegangenen Kontrollzyklen. Allerdings kam es zu einem Wegfall der charakteristischen Gipfel in Zyklusmitte. Die mittleren Progesteronspiegel waren signifikant erniedrigt und bewegten sich in der 2. Zyklushälfte zwischen Werten im unteren Normalbereich bis zur völligen Supprimierung. Oestradiol-17ß zeigte ein ganz unterschiedliches Verhalten. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen waren im Einzelfall erniedrigt, unverändert oder z.T. stark erhöht. Die mittlere Oestradiolsekretion aller Probandinnen war höher, aber nicht signifikant. Die Allgemeinverträglichkeit von Exlutona war gut. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten bei der Hälfte der Frauen Blutungsstörungen in Form von Spotting auf. 3 Probandinnen berichteten über Mastodynie. Die Zykluslänge blieb in 50% konstant, während ansonsten sowohl kürzere als auch über 35 Tage verlängerte Zyklen beobachtet wurden.

Der teilweise erhöhten endogenen Oestradiolsekretion kommt nach unseren Überlegungen in bezug auf kardio-vaskuläre Nebenwirkungen keine Bedeutung zu.

6. Literaturverzeichnis

Aktories K., Krög W., Dericks-Tan J.S.E., Jürgensen O., Taubert H.-D.: Die Beeinflussung des Ovarialzyklus durch verschiedene Typen hormonaler Kontrazeptiva. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 318 - 326

Böttiger L.E., Boman G., Eklund G., Westerholm B.: Oral contraceptives and thromboembolic disease: Effects of lowering oestrogen content. Lancet 1980 I, 1097 - 1101

Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. New Engl. J. Med. 290 (1974) 15 - 19

Clifford R.K.: Progestogens and arterial disease - Evidence from the Royal College of General Practitioners' study. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 762 - 765

Collins W.P., Koullapis E.N., Ferguson K.M., Biswas S., Sharples M.J., Sommerville I.F.: Effects of norethisterone on pituitary and ovarian function. Acta endocr. (Kbh.) 75 (1974) 357 - 367

Diczfalusy E., Lauritzen C.: Oestrogene beim Menschen. Springer, Berlin 1961

Eckstein P., Whitby M., Fotherby K., Butler C., Mukherjee T.K., Burnett J.B.C., Richards D.J., Whitehead T.P.: Clinical and laboratory findings in a trial of norgestrel, a low-dose progestogen-only contraceptive. Brit. med. J. 1972/III, 195 - 200

Foley M., Law B., Davies J., Fotherby K.: Clinical trial and laboratory investigation of a low-dose progestogen-only contraceptive - Exluton. Int. J. Fertil. 18 (1973) 246 - 251

Franke H.: Manuskript und Vortrag. Thieme, Stuttgart 1969

Friedrich E., Keller E., Jaeger-Whitegiver E.R., Joel E.W., Schindler A.E.: Effects of 0,5 mg of lynestrenol daily on hypothalamic - pituitary - ovarian function. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 642 - 649

Friedrich E., Keller E., Schindler A.E.: Die Bedeutung der ovariellen Östrogensekretion unter Einnahme der Minipille. Ther. Umschau 33 (1976) 234 - 236

Friedrich E.: Wirkung niedrig dosierter Gestagene auf die hypothalamisch - hypophysär - ovarielle Achse. Fortschr. Med. 95 (1977) 1827 - 1832

Graham S., Fraser I.: The progestogen-only mini-pill. Contraception 4 (1982) 373 - 388

Hammerstein J.: Neuere Verfahren der hormonalen Contraception. Gynäkologe 5 (1972) 120 - 140

Hammond C.B., Maxson W.S.: Current status of estrogen therapy for the menopause. Fertil. and Steril. 37 (1982) 5 - 25

Inman W.H.W., Vessey M.P., Westerholm B., Engelund A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on the safety of drugs. Brit. med. J. 1970/II, 203 - 209

Krög W.: Die durch verschiedene hormonale Kontrazeptiva dosisabhängig veränderte Reaktion des Hypophysenvorderlappens LH und FSH auf Stimulation mit LH-RH freizusetzen. Diss. (1978) Frankfurt

Larsson-Cohn U., Johansson E.D.H., Wide L., Gemzell C.: Effects of continuous daily administration of 0,5 mg norethindrone on the plasma levels of progesterone and on the urinary excretion of luteinizing hormone, pregnandiol and total oestrogens. Acta endocr. (Kbh.) 63 (1970) 216 - 224

Larsson-Cohn U., Johansson E.D.H., Wide L., Gemzell C.: Effects of continuous administration of 0,5 mg of chlormadinone acetate on the plasma levels of progesterone and on the urinary excretion of luteinizing hormone and total oestrogens. Acta endocr. (Kbh.) 63 (1970) 705 - 716

Lauritzen C.: Die wichtigsten Wirkungen der Östrogene und Gestagene. Therapiewoche 23 (1973) 473 - 484

Ludwig H.: Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen. Gynäkologe 2 (1970) 195 - 215

Mall-Haefeli M., Ludwig K.S., Spornitz U.M., Uettwiller A.: Die Low - Dosis - Gestagen - Therapie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 645 - 660

Mann J.I., Inman W.H.W., Thorogood M.: Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction. Brit. med. J. 1976/II, 445 - 447

Martinez-Manautou J., Cortez V., Giner J., Aznar R., Casasola J., Rudel H.W.: Low doses of progestogen as an approach to fertility control. Fertil. and Steril. 17 (1966) 49 - 57

Meade T.W.: Effects of progestogens on the cardiovascular system. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 776 - 780

Meade T.W., Greenberg G., Thompson S.G.: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30 µg oestrogen preparations. Brit. med. J. 1980/I, 1157 - 1161

Meng M.: Erfahrungen mit der Minipille. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 61 (1972) 519 - 531

Metcalf M.G., Donald R.A., Livesy J.H.: Pituitary - ovarian function in normal women during the menopausal transition. Clinical Endocr. 14 (1981) 245 - 255

Moghissi K.S., Marks C.: Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology and endometrium. Fertil. and Steril. 22 (1971) 424 - 434

Nilsson I.M., Kullander S., Ästedt B.: Coagulation and fibrinolytic studies during continuous use of low dose gestagen. Acta endocr. (Kbh.) 65 (1970) 111 - 116

Petitti D.B., Wingerd J., Pellegrin F., Ramcharan S.: Risk of vascular disease in women. J.Amer. med. Ass. 242 (1979) 1150 - 1154

Plunkett E.R.: Contraceptive steroids, age and the cardiovascular system. Amer. J. Obsted. Gynec. 142 (1982) 747 - 751

Poller L.: Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. Brit. Med. Bull. 34 (1978) 151 - 156

Poller L., Thomson J.M., Tabiowo A., Priest C.M.: Progesterone oral contraception and bood coagulation. Brit. med. J. 1969/I, 554 - 556

Population Reports Series A3 (1975): Oral contraceptives: Minipill - a limited alternative for certain women

Ravn J.: Contraception with the Lynestrenol "Mini-Pill". Arzneimittelforsch. 22 (1972) 104 - 113

Reyes F.I., Winter J.S.D., Faiman C.: Pituitary - ovarian relationships preceding the menopause. Amer. J. Obstet. Gynec. 129 (1977) 557 - 564

Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study: Mortality among oral-contraceptive users. Lancet 1977/II 727 - 731

Rose G.A.: Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen. Dtsch. Ärztebl. 24 (1981) 1197 - 1200

Rosenberg L., Armstrong B., Jick H.: Myocardial infarction and estrogen therapy in post-menopausal women. New Engl. J. Med. 294 (1976) 1256 - 1259

Sachse L.: Statistische Methoden. Springer, Berlin 1982

Schander K., Egli H.: Veränderungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch die Schwangerschaft. Gynäkologe 2 (1970) 158 - 163

Schmidt-Elmendorff H., Kaiser E., Kopera H.: The effect of 0,5 mg lynestrenol on the follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestrogen and pregnandiol excretion during the menstrual cycle. Arzneimittelforsch. 19 (1969) 1277 - 1279

Taubert H.-D., Kuhl H.: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme 1981

Wiese J.: Ovarian function during treatment with Lynestrenol 0,5 mg daily. Acta endocr. (Kbh.) 78 (1975) 325 - 331

Probandin 1 36 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	38	0.05	0.8	2.1
4	45	0.3	1.1	2.3
7	75	0.3	1.1	2.0
9	117	0.4	0.7	1.0
11	163	0.2	0.9	0.7
14	371	0.7	13.1	3.4
16	70	1.6	1.7	1.2
18	197	4.8	1.1	0.8
21	211	3.7	0.6	0.5
23	174	3.0	1.7	0.9
25	93	1.0	0.8	0.7

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
1	48	0.1	1.7	2.4
3	57	0.2	1.1	2.3
5	67	0.2	1.9	2.2
8	104	0.2	1.9	1.7
10	205	0.1	1.0	1.1
12	442	0.1	0.9	0.8
15	287	0.1	1.4	0.6
17	236	0.1	0.5	0.4
19	228	0.2	0.6	0.5
22	302	0.5	0.7	0.7
24	384	0.1	0.5	0.7
26	494	0.1	0.5	0.5
29	367	0.4	1.0	0.9
31	380	0.5	0.7	0.8
34	274	0.1	0.5	0.7

Probandin 2 39 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	28	0.05	1.6	2.0
5	56	0.05	1.6	1.9
7	76	0.05	1.9	2.3
9	98	0.05	1.7	1.6
12	229	0.05	2.1	1.4
14	328	0.2	7.3	2.1
16	86	2.0	3.8	1.8
19	133	9.8	1.6	1.3
21	126	10.7	1.8	0.9
23	124	8.0	0.8	0.8
26	78	3.5	1.2	1.1

[illegible]

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
3	41	0.2	0.9	1.9
5	49	0.2	2.6	2.1
8	55	0.2	2.6	2.2
10	52	0.2	2.3	1.7
13	106	0.2	1.2	1.6
15	168	0.2	1.2	1.1
17	171	0.3	1.3	1.4
20	148	1.6	1.6	1.4
22	158	5.3	1.1	1.2
24	136	3.9	0.8	0.9
27	94	2.3	0.9	1.2
29	47	0.7	1.5	1.5

Probandin 3 40 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	121	0.1	0.05	0.05
5	411	0.1	1.1	1.4
7	484	0.9	9.2	4.6
9	128	2.4	1.5	3.1
12	206	12.2	1.2	1.5
14	99	13.2	0.7	1.0
16	176	11.5	0.8	0.9
19	114	5.1	0.8	1.3
21	82	1.0	1.6	2.7
23	165	0.1	1.3	3.1

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
3	465	0.2	1.2	1.8
5	818	0.1	1.3	1.3
10	1000	2.8	2.7	1.3
13	899	0.6	0.8	0.9
14	717	0.7	0.8	0.7
17	563	0.3	0.7	0.8
19	378	0.3	0.9	0.9
21	277	0.1	0.6	1.0
24	97	0.2	1.3	1.9

Probandin 4 40 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
10	74	0.4	1.8	2.4
13	98	0.3	2.0	2.3
15	64	0.3	1.8	1.7
17	164	0.4	2.0	2.0
20	346	0.7	8.3	3.1
22	66	1.6	2.8	2.7
24	82	5.2	—	—
27	90	12.4	2.0	2.0
29	93	12.1	1.4	1.7
31	82	5.3	1.4	1.4

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
1	36	0.8	1.9	2.4
3	24	0.3	3.3	4.8
5	37	0.3	2.7	5.1
8	40	0.1	3.4	4.6
10	57	0.1	2.9	3.1
12	66	0.2	3.1	2.3
15	175	0.4	2.8	2.4
17	135	—	3.6	—
19	116	0.4	3.4	1.9
22	307	0.4	2.7	1.5
24	172	—	1.9	1.0
26	124	—	1.3	1.1

Probandin 5 41 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	13	0.3	1.3	1.8
4	24	0.4	1.4	1.8
6	67	0.1	1.4	1.2
9	83	0.9	16.6	4.8
11	51	2.8	2.0	2.6
13	48	8.0	1.5	1.3
16	39	10.7	1.0	1.2
18	30	9.3	1.0	1.1
20	20	8.4	0.9	1.0
23	16	1.9	1.5	2.2

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
1	24	0.6	1.0	2.0
3	22	0.2	1.7	2.1
6	110	0.1	1.9	1.5
9	147	0.7	1.7	1.2
10	29	1.3	1.6	1.2
13	33	4.7	0.7	0.9
15	53	3.4	0.8	0.6
17	27	2.9	0.8	0.7
20	14	2.3	1.0	1.1
22	11	0.4	1.5	2.5

Probandin E 41 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	49	0.5	1.1	2.7
4	71	0.4	1.0	1.9
7	100	0.3	1.0	1.8
9	191	0.3	0.9	1.3
11	229	0.4	1.3	1.2
14	134	1.8	3.1	2.6
16	103	6.5	1.5	1.5
18	162	12.4	0.8	1.0
21	187	17.4	0.6	0.5
23	227	12.4	0.5	0.4
25	183	8.6	0.6	0.4
28	115	5.4	1.1	1.0

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
1	44	0.9	0.8	1.9
3	31	0.7	1.1	2.2
6	60	0.3	1.2	2.0
8	95	0.3	1.0	1.4
10	168	0.4	1.1	1.1
13	240	0.6	1.1	0.9
15	93	1.4	1.5	1.2
17	155	5.4	1.4	1.1
20	150	8.8	0.6	0.4
22	98	7.5	0.5	0.4
24	80	5.1	0.9	0.4
27	53	3.7	0.7	0.7

Probandin 7 41 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
4	70	1.6	2.3	3.3
7	49	0.2	3.7	2.1
9	123	0.2	2.3	2.1
11	55	0.1	7.0	2.2
14	364	0.1	3.7	1.8
17	235	0.1	0.8	0.3
18	554	0.1	0.6	0.7
21	297	0.9	0.6	0.7
24	125	5.9	1.7	1.8
26	122	12.4	1.8	2.2
30	209	12.8	2.0	2.7
32	130	13.6	2.4	2.9

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	55	4.4	3.0	2.7
4	30	1.2	2.1	3.2
6	52	0.2	3.1	2.1
9	26	0.05	3.1	2.3
11	47	0.05	2.0	2.3
13	54	0.05	1.4	1.6
16	90	0.05	1.9	1.1
18	74	0.05	1.9	1.0
20	128	0.05	1.0	1.9
24	265	0.05	1.9	2.3
26	78	0.05	1.9	3.4
30	130	0.5	1.8	2.1
32	154	0.8	1.6	2.1
34	288	0.4	1.8	1.5

Probandin 8 46 Jahre

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	73	0.2	0.8	1.5
5	120	0.2	1.0	1.4
7	342	0.2	1.0	1.2
9	418	0.3	1.7	1.5
12	108	5.2	1.8	2.0
14	95	9.8	1.3	1.4
16	68	6.4	0.8	1.0
19	52	3.7	0.6	0.8
21	54	5.8	2.5	2.3

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	40	1.4	0.9	1.6
5	79	0.3	1.0	1.5
7	692	0.2	—	—
9	997	0.2	0.6	0.7
12	39	0.2	0.7	0.7
14	27	0.1	0.8	1.8
16	52	0.5	1.5	1.9
21	69	0.2	0.8	1.2
23	78	0.2	1.5	1.6
26	108	0.2	2.2	1.2
28	61	0.2	0.6	0.8
30	46	0.2	1.0	1.0
33	38	0.2	0.6	0.7
35	55	0.2	1.0	1.4

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
37	29	0.2	1.1	1.5
40	34	0.1	0.6	1.4
42	32	0.05	0.3	1.2
44	30	0.05	0.7	2.5
47	46	0.05	0.5	1.4
49	37	0.05	0.6	2.5
51	57	0.05	0.7	2.1
55	29	0.05	0.6	1.5
57	30	0.05	0.7	1.8
60	25	0.05	0.6	2.0
62	37	0.2	0.6	1.7
64	57	0.05	1.3	2.5
67	51	0.2	0.7	2.0
69	50	0.05	0.9	1.6

KONTROLLZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
7	367	0.5	3.5	1.7
9	181	0.3	2.0	1.2
11	79	0.3	1.1	1.7
14	110	0.4	1.6	1.8
15	86	0.3	1.7	1.9
18	70	0.2	1.6	2.2
21	76	0.2	2.7	3.6
23	70	0.2	2.0	3.9
25	51	0.3	2.3	5.0
28	50	0.2	3.8	7.6
30	31	0.4	4.7	9.4
32	34	0.2	5.9	10.8
35	26	0.2	9.9	13.4
42	85	0.3	8.8	8.4

BEHANDLUNGSZYKLUS

Tag	E2 pg/ml	Prog ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
2	128	0.5	16.6	7.5
6	173	2.0	5.4	4.1
8	165	2.1	3.8	—
10	105	0.5	4.8	3.2
13	90	0.3	5.9	5.0
15	95	1.0	3.7	3.3
18	114	0.9	2.8	3.1
20	73	0.5	—	—
22	30	0.4	2.5	3.5
25	18	0.4	3.5	7.4

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.-D. Taubert für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Dericks-Tan und den medizinisch-techn. Assistentinnen der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie der Universität Frankfurt am Main.

Lebenslauf

Name:	Anna Maria Natus, geb. Völker	
Geburtsdatum:	13.11.1950	
Geburtsort:	Großheubach am Main	
Eltern:	Hildegard und Martin Völker	
Familienstand:	verheiratet, 1 Tochter	
Schulbildung:	1957 – 1963	Volksschule in Mechenhard
	1963 – 1969	Neusprachliches Gymnasium der Engl. Fräulein in Aschaffenburg – Abgang mit Mittlerer Reife
Berufsausbildung:	1969 – 1971	Berufsfachschule für Chemisch-technische Assistenten in Freiburg i.Br. – Abschluß: CTA
Berufstätigkeit:	1971 – 1972	Univ.-Kinderklinik in Freiburg i.Br.
	1972 – 1974	Institut für Organische Chemie der TH Darmstadt
Weiterbildung:	1973 – 1975	Abendgymnasium in Darmstadt – Abitur im Dezember 1975
Hochschulausbildung:	1976 – 1983	Studium der Humanmedizin Frankfurt am Main
	März 1978	Ärztliche Vorprüfung
	März 1979	1. Abschnitt der Ärztl. Prüfung
	März 1982	2. Abschnitt der Ärztl. Prüfung
	April 1983	Ärztliche Prüfung

Frankfurt am Main, den 12.3.84 Anna Natus

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Die Wirkung eines niedrig dosierten
Gestagens bei Frauen über 35 Jahren

im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
unter Leitung von Prof. Dr. H.-D. Taubert
mit Unterstützung durch Frau Dr. J.S.E. Dericks-Tan
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 12.3.84

Ilona Vitos

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353